

**Fast buccal tablet.****Publication number:** JP4502318 (T)**Publication date:** 1992-04-23**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- International:** *A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC-1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26*

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128**Priority number(s):** US19880278099 19881130**Also published as:**

 EP0371466 (A1)  
 ZA8909070 (A)  
 US5073374 (A)  
 WO9006136 (A1)  
 NZ231570 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑩ 公表特許公報(A)

平4-502318

⑩ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑩ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

A 61 K 9/20  
31/135  
31/275

U

7624-4C  
8413-4C  
8413-4C※

審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全4頁)

⑩ 発明の名称 速効性パツカル錠

⑩ 特 願 平2-501287

⑩ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日

⑩ 出 願 平1(1989)11月28日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/05260

⑩ 国際公開番号 WO90/06136

⑩ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ⑩ 1988年11月30日⑩ 米国(US) ⑩ 278,099

⑩ 発 明 者 マツカーディ、ジョン・エイ

アメリカ合衆国フロリダ州33161、ビスケイン、ハンドレッドトゥ

エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト

⑩ 出 願 人 シェリング・コーポレーション

アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケネルワース、ギャロ

フビング・ヒル・ロード 2000

⑩ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

⑩ 指 定 国 AT(広域特許), A, U, B, B, E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, E S(広域特許), F 1, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 水溶性賦形剤を含む医薬用パツカル錠。
2. パツカル錠の速効性賦形剤がソルビールである請求項1記載の医薬用パツカル錠。
3. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
4. 賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムから選択される、請求項1記載の医薬用パツカル錠。
5. 賦形剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
6. 活性成分としてキニドログン、プログステロン、甲狀腺ホルモン、雌雄ホルモン、エストロゲン、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質、フィソステグミン、スコブラニン、ペラバール若しくはゴロバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用パツカル錠。
7. 活性成分が水溶性賦形剤を含有することを含む、医薬用パツカル錠の製造方法。
8. 速効性賦形剤がソルビールである、請求項1記載の方法。
9. 医薬上許容しうる賦形剤をさらに含むことを含む、請求項1若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる賦形剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1記載の方法。
11. 活性成分がキニドログン、エストロゲン、雌雄ホルモン、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質、フィソステグミン、スコブラニン、ペラバール若しくはゴロバールである、請求項1、2若しくは4記載の方法。
12. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠。
13. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠の製造方法。

明 細 書

速効性パツカル錠

発明の概要

本発明は、ソルビールを必須成分とする賦形剤及び製剤と結合させた、水溶性の活性成分を含むパツカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような速効に迅速な溶解をもたらす、活性成分の溶解速度に匹敵する血中濃度を与える。

発明の詳細

本錠剤は、活性成分のパツカル錠と用剤の錠剤に関する。他の新製剤(錠剤等)方式による錠剤で低いバイオアベイラビリティを示さない活性成分については(錠剤と製剤の間の膜の中間の)パツカル錠と同等に有用である。このアベイラビリティの低さは、腸管を通過する際の溶解度の低さや腸管による分解あるいは吸収による分解、若しくは胃腸管から吸収された後の腸管による初期溶解速度が原因と考えることができる。このような薬物の例には、エストロゲン、例えばエストラジオール及びその塩、及びそのバリエーション、ジメノネート若しくはプロピオネートの形の雌雄ホルモン、プログステロン及び関連化合物等のプログステン、アンドロゲン及び蛋白質化ステロイド等のステロイド類; プログノール; 甲狀腺ホルモン; ホルモン及びホルモン受容体、フェンチニル及びスルフェンチニル等の抗痙攣薬; エルゴタミン類等(片頭痛治療用); プロモクリプタン(パーキンソン病治療用); インスリン及びACTH等の組換え性ペプチド及び小分子量蛋白質; フィソステグミン; スコブラニン; ペラバール; 及びゴロバールがある。良好な吸収バイオアベイラビリティを持つ化合物をパツカル錠とすることも可能であるが、通常そのような薬物は血中濃度で検出される。エストラジオールのパツカル錠は非常に高い血中濃度で検出され、濃度はその後ゆっくりと低下する。これは体内におけるエストラジオールの自然な代謝をなすものであり、それゆえに比較的一定な血中レベルをもたらす経路がなにより改善されている。エストラジオール等のステロイドの吸収速度は、活

性成分が錠剤層から吸収された後直ちに肝臓中で分解されるために実用ではない。

殆どのパッカル錠方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより投与形態の崩壊による活性成分の急下しを防ぐように設計されている。他のパッカル錠方には、パッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びストロパック (Korblum and Stosack)、ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences), 62巻、第43-44頁、1973年；米国特許第1,380,171号；カーン及びルーク (Khan and Luke)、マニファクチャリング・アンド・ドラッグ・ジャーナルニュース (Mfg. Chemist & Aeronaut News), 1976年1月；及びカーン及びルーク (Khan and Rao)、ジャーナルオブファーマシューティクス・アンド・ドラッグ・マコーロジ (J. Pharm. Pharmacol.), 28巻、第431-436頁、1976年に開示されているように、ポリビニルピロリドン、デンプン、アルギン酸、カルメルセル、及びカルボキシメチルセルロースカルボキシム、グリコール酸ナトリウムデンプン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明は、活性成分がパッカル錠層を通じて予め定められた速度で放出する速効パッカル錠方を教示した。パッカル錠方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急激な上昇をなし導けるため大用量の投与に役立つ。さらに予見せぬことに、該パッカル錠からの薬物の迅速な放出は、他のパッカル錠において薬物が投与形態のまま残存するのを防ぐために必要な緩衝剤を不必要にする。そのような緩衝剤含有パッカル錠は、例えば、米国特許第4,755,386号、米国特許第4,053,684号、米国特許第4,292,299号、及び米国特許第4,226,648号に開示されている。

#### 典型的な投与例

本発明の活性成分パッカル錠方は以下の2成分を主成分として含むことができる。パッカル錠が可能な活性成分 (以下、医薬上許容しうる緩衝剤、及び崩壊剤を含む可能な可能性投与形態)。

該可能な投与形態は通常、ストロース石又はラクトース等の錠である。好ましい錠はツルビートル、特に約80ないし100パーセントの範囲の量のツルビートル N

質量%	成分	量
0.1	エストラジオール、H <sub>2</sub> O	2.0 g
99.9	ツルビートル N.H.	199.0 g
100.0	デジタル錠層ナトリウム	10.0 g

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/錠の重量の錠剤を製造する。本パッチから約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に崩壊する。該錠剤の崩壊は約1/10インチである。

#### 実施例1

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する錠剤層を用いてパッカル錠を製造する。各錠剤操作は、500、1000及び1200 PSIの圧縮圧で実行する。インピットと崩壊試験の結果では、各錠方から約1分以内に崩壊するパッカル錠が製造されることが示されている。下記のツルビートルの量は、活性成分が迅速であるように減らされるべきでない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量部であるため、ツルビートルの量は0.2g減らされることになる。例えばスコバリン等の異なる活性成分を用いる場合、ツルビートルの全重量はそれに応じて減らされる。

成分	質量%	成分	質量%
ツルビートル N.H.	エストラジオール	デジタル錠層	
(g/100)	mg/錠 (g/100)	ナトリウム (g/100)	
99.0	0	2.0	
97.0	0	3.0	
99.0	0.2	1.0	
97.0	0.2	2.0	
99.0	0.2	3.0	
99.5	0.5	1.0	

、及び/又はスプレードライドツルビートルである。該可能性投与形態には、薬水性活性成分のツルビートルも含まれる。このようなツルビートルには薬液付着で崩壊する錠剤及び薬液性投与形態がある。この考え方は、昇降性投与中のツルビートル化により、あるいは該可能性投与物をその中にまんだ、体腔付着で崩壊する錠剤を有することにより、若しくはそのような昇降性投与及び錠剤を組み合わせて用いることにより、若しくはそのような昇降性投与物を改善するためにこれらにツルビートルを用いるというものである。異なる昇降性投与にはブルコニップ、トリーマン錠、ラウゼル錠ナトリウム等があり、通常の投与媒体には種々のポリエチレングリコール、低粘度グリセリン F (好ましくは約25ないし45の粘度を持つ) 及び種々の緩衝剤があり、これらは当業者には知られている。

本発明の活性成分パッカル錠方を使用される崩壊剤は、スチアリン酸メグシウム若しくはデジタル錠層ナトリウム等の通常のいずれの崩壊剤でもよい。一般に、錠剤崩壊は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい崩壊剤は約1ないし10パーセントの範囲の量のデジタル錠層ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては本発明の書面で述べたものがある。全重量は、所定の錠剤に対して用いられる用量に匹敵して異ならない。活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠あたり約50マイクログラムないし約2ミリグラムの範囲の量で用いる。

本発明の錠方は、単に結合を付与して完全に、錠層構造を必要とせず錠剤層に圧縮することにより製造することができる。望ましい典型的錠剤は約1/10インチ (0.035 cm) の厚さ約0.05インチ (0.127 cm) の厚さを持ち、投与時には約30秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に崩壊するようになるものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

#### 実施例1

以下の成分を種々のパッチV型プレッシャーを用いて製造し、約5ないし10分程度溶ける。

成分	質量%	成分	質量%
スプレードライド	スチアリン酸	デジタル錠層	
ツルビートル (g/100)	mg/錠 (g/100)	ナトリウム (g/100)	
99.0	0	2.0	
97.5	0.5	2.0	

上記の錠方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた典型的なパッカル錠はパッカル錠が可能な活性成分を約1分以内にそのような錠剤が必要となる場合に對して放出するであろう。

ここに述べた錠剤に依って活性成分を含有するは、薬水性パッカル錠を口腔内の膜の下面に入れたて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、痛み物酔いによる不眠症を和らげるためのスコバリンの迅速な放出は好ましい用途の1つである。同時にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの変化と併せて観察するという点において重要である。

本発明の非限定例及び幾つかの好ましい例を上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。



第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号		庁内整理番号
A 61 K	31/40	7475-4C
	31/46	7252-4C
	31/48	7252-4C
	31/495	7252-4C
	31/565	7252-4C
	31/57	7252-4C
	37/02	8317-4C
	45/00	8415-4C
	47/26	7624-4C
	B	